

10/557602

DOCKET NO.: 281383US0XPCT

IAP20 Rec'd PCT/PTO 22 NOV 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Shigeyuki KON, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP04/07321

INTERNATIONAL FILING DATE: May 21, 2004

FOR: IMMUNOCOMPETENT CELL ACTIVATION INHIBITOR AND USE THEREOF

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

COUNTRY
Japan

APPLICATION NO
2003-146188

DAY/MONTH/YEAR
23 May 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP04/07321. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

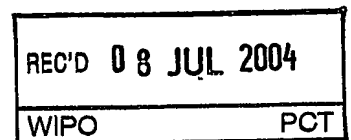
21.05.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 5月23日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-146188
[ST. 10/C]: [JP2003-146188]



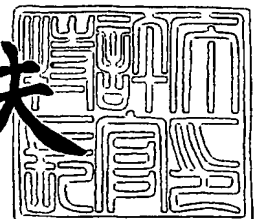
出 願 人
Applicant(s): 株式会社 免疫生物研究所
株式会社 ジーンテクノサイエンス

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 0310018

【提出日】 平成15年 5月23日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明の名称】 肝障害治療薬

【請求項の数】 9

【発明者】

 【住所又は居所】 北海道札幌市北区新琴似五条 2 - 1 - 7 - 5 0 7

 【氏名】 今 重之

【発明者】

 【住所又は居所】 北海道札幌市清田区真栄 5 条 3 丁目 8 - 2

 【氏名】 上出 利光

【発明者】

 【住所又は居所】 北海道札幌市東区北 1 2 条東 9 丁目 1 - H 2 - 1 1 2 0 号

 【氏名】 ディオ コウエン

【特許出願人】

 【識別番号】 399032282

 【氏名又は名称】 株式会社 免疫生物研究所

【特許出願人】

 【識別番号】 501416243

 【氏名又は名称】 株式会社ジーンテクノサイエンス

【代理人】

 【識別番号】 100086324

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 小野 信夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100125748

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 徳明

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 007375

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9906100

【包括委任状番号】 0305546

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 肝障害治療薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 オステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分に対する抗体を有効成分とする肝障害治療薬。

【請求項 2】 オステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分に対する抗体が、RGD配列を認識するインテグリンとオステオポンチンまたはそのフラグメントとの結合を阻害し、かつSVVYGLR配列を認識するインテグリンとオステオポンチンまたはそのフラグメントとの結合を阻害する抗体である請求項第 1 項記載の肝障害治療薬。

【請求項 3】 オステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分が、オステオポンチンのN末端フラグメントである請求項第 1 項記載の肝障害治療薬。

【請求項 4】 オステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分が、次の(1)で示されるペプチドを含むペプチドである請求項第 1 項記載の肝障害治療薬。

(1) RGD SVVYGLR

【請求項 5】 オステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分が、次の(2)で示されるペプチドを含むペプチドである請求項第 1 項記載の肝障害治療薬。

(2) VDTYDGRGDSVVYGLRS

【請求項 6】 肝細胞の壊死を抑制するものである、請求項第 1 項記載の肝障害治療薬。

【請求項 7】 肝障害が、ウイルス性肝炎、薬物性肝炎である請求項第 1 項記載の肝障害治療薬。

【請求項 8】 肝障害が、自己免疫性肝炎である請求項第 1 項記載の肝障害治療薬。

【請求項 9】 肝障害患者に、請求項第 1 項ないし第 8 項の何れかの項記載の肝障害治療薬を投与することを特徴とする肝障害の治療方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、オステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分に対する抗体を有効成分とする肝障害治療薬に関する。

【0002】**【従来の技術】**

肝臓は、肝炎ウイルス、薬物、アルコール等により脂肪肝、アルコール性肝障害、肝炎、激症肝炎、肝硬変、肝臓癌等の肝障害に至ることがある。これらの肝障害には、慢性のものと急性のものがあり、このうち急性のものにはウイルス性肝炎や薬物性肝炎等がある。

【0003】

従来、急性肝炎の治療法としては、インターフェロン療法や抗ウイルス療法による薬物療法等が行われてきている。

【0004】

しかしながら、これらの薬剤による治療法は効果があまり高くなく、肝障害に対する有効な治療薬はほとんど無かったのが実情であった。

【0005】**【発明が解決しようとする課題】**

本発明は前記の実情に鑑みなされたものであり、肝障害の有効な治療薬を提供することをその課題とするものである。

【0006】**【課題を解決するための手段】**

本発明者らは、上記の問題を解決するために鋭意研究した結果、オステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分に対する抗体が、肝障害による肝細胞の壊死を抑制することを見出した。そして、この抗体を有効成分とした薬剤が肝障害の治療薬となりうることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

すなわち、本発明はオステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分に

対する抗体を有効成分とする肝障害治療薬を提供するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明の肝障害治療薬の有効成分であるオステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分に対する抗体は、オステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分を認識するものであれば特に制限無く使用することができる。

【0009】

上記抗体の中でも、RGD配列を認識するインテグリンとオステオポンチンまたはそのフラグメントとの結合を阻害し、かつ、SVVYGLR配列を認識するインテグリンとOPNまたはそのフラグメントとの結合を阻害する抗オステオポンチン抗体（以下、「OPN阻害抗体」という）が好ましい。

【0010】

このOPN阻害抗体は、RGD配列を認識するインテグリン、例えば $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 等とOPN-a、OPN-b、OPN-cまたはそれらのN末端フラグメントとの結合を阻害し、かつ、SVVYGLR配列を認識するインテグリン、例えば $\alpha 9 \beta 1$ 、 $\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha 4 \beta 7$ 等とOPN-a、OPN-b、OPN-cまたはそれらのN末端フラグメントとの結合を阻害できるものであればどのような抗体でもよい。SVVYGLR配列は、ヒトOPN（アクセッションナンバー：J04765）の162番目のセリンから168番目のアルギニンまでの配列である。

【0011】

上記OPN阻害抗体は、上記のような性質を保持する抗体であれば、その製法は特に限定されず、例えばOPN-a、OPN-b、OPN-cや、これらのN末端フラグメント、あるいは次の（1）で示されるアミノ酸配列またはその相当配列を含んでいるペプチド（以下、これらを「OPN関連ペプチド」と総称する）を抗原として用いることにより作成できる。なお、ここでいうOPNのフラグメントとは、OPNがタンパク質分解酵素等により分解されたフラグメントをいい、例えばトロンビンにより分解されたフラグメントをいう。

【0012】

(1) RGDSVVYGLR (配列番号1)

【0013】

ヒトOPN阻害抗体は、好ましくは上記(1)の配列を含んでいるペプチドを抗原として用いることにより作製される。より好ましくは、例えばこの両配列を連続して有するOPN-a (アクセッションナンバー: J04765) の153番目バリン残基から169番目セリン残基までのペプチド(2)を抗原として用い、以下常法に従って処理することによって得ることができる。抗原性を高めるためには、上記OPN関連ペプチドと生体高分子化合物との結合物を抗原として用いることが好ましい。

【0014】

(2) VDTYDGRGDSVVYGLRS (配列番号2)

【0015】

また、実験動物としてマウスを用い、OPNに関連する疾患等の研究を行う場合は、マウスのOPNに対応するOPN阻害抗体を用いることが望ましく、そのような抗体は、好ましくは、RGDSLAYGLR配列を含んでいるペプチドを抗原として用いることにより作製される。

【0016】

上記OPN関連ペプチドと結合させる生体高分子化合物の例としては、スカシ貝のヘモシアニン (以下「KLH」という)、卵白アルブミン (以下、「OVA」という)、ウシ血清アルブミン (以下「BSA」という)、ウサギ血清アルブミン (以下「RSA」という)、サイログロブリン等が挙げられ、このうちKLHおよびサイログリブリンがより好ましい。

【0017】

上記OPN関連ペプチドと生体高分子化合物との結合は、例えば、混合酸無水物法 (B. F. Erlanger et al., (1954): J. Biol. Chem., 234, 1090-1094) または活性化エステル法 (A. E. Karu et al., (1994): J. Agric. Food Chem., 42, 301-309) 等の公知の方法によって行うことができる。

【0018】

混合酸無水物法において用いられる混合酸無水物は、OPN関連ペプチドを通

常のショットテンーバウマン反応に付すことにより得られ、これを生体高分子化合物と反応させることにより目的とするペプチド-高分子化合物結合体が作製される。この混合酸無水物法において使用されるハロ蟻酸エステルとしては、例えばクロロ蟻酸メチル、プロモ蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、プロモ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等が挙げられる。当該方法におけるペプチドとハロ蟻酸エステルと高分子化合物の使用割合は、広い範囲から適宜選択され得る。

【0019】

なお、ショットテンーバウマン反応は塩基性化合物の存在下に行われるが、当該反応に用いられる塩基性化合物としては、ショットテンーバウマン反応に慣用の化合物、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロノネン (DBN)、ジアザビシクロウンデセン (DBU)、ジアザビシクロオクタン (DABCO) 等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を使用することができる。

【0020】

また、上記反応は、通常、-20℃から100℃、好ましくは0℃から50℃において行われ、反応時間は5分から10時間程度、好ましくは5分から2時間である。

【0021】

得られた混合酸無水物と生体高分子化合物との反応は、通常マイナス20℃から150℃、好ましくは0℃から100℃において行われ、反応時間は5分から10時間程度、好ましくは5分から5時間である。混合酸無水物法は一般に溶媒中で行われるが、溶媒としては、混合酸無水物法に慣用されているいずれの溶媒も使用可能であり、具体的にはジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

【0022】

一方、活性化エステル法は、一般に以下のように行うことができる。まず、OPN関連ペプチドを有機溶媒に溶解し、カップリング剤の存在下にてN-ヒドロキシコハク酸イミドと反応させ、N-ヒドロキシコハク酸イミド活性化エステルを生成する。

【0023】

カップリング剤としては、縮合反応に慣用されている通常のカップリング剤を使用でき、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、水溶性カルボジイミド等が挙げられる。また、有機溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド、ジオキサン等が使用できる。反応に使用するペプチドとN-ヒドロキシコハク酸イミド等のカップリング剤のモル比は好ましくは1:10~10:1、最も好ましくは1:1である。反応温度は、0~50℃、好ましくは22~27℃で、反応時間は5分~24時間、好ましくは1~2時間である。反応温度は各々の融点以上沸点以下の温度で行うことができる。

【0024】

カップリング反応後、反応液を生体高分子化合物を溶解した溶液に加え反応させると、例えば生体高分子化合物が遊離のアミノ基を有する場合、当該アミノ基とペプチドのカルボキシル基の間に酸アミド結合が生成される。反応温度は、0~60℃、好ましくは5~40℃、より好ましくは22~27℃で、反応時間は5分~24時間、好ましくは1~16時間、より好ましくは1~2時間である。

【0025】

上記の方法によるOPN関連ペプチドと生体高分子化合物との反応物を、透析、脱塩カラム等によって精製することにより、OPN関連ペプチドと生体高分子化合物との結合物（以下、単に「結合物」ということがある）を得ることができる。

【0026】

次に、上のようにして得られた結合物を抗原として用いる抗体の作製法および当該抗体を用いる免疫化学的測定法について説明する。尚、抗体の調製にあつ

ては、公知の方法、例えば続生化学実験講座、免疫生化学研究法（日本生化学会編）等に記載の方法を適宜利用することができる。

【0027】

上記結合物を使用して、本発明のポリクローナル抗体を作製するには、当該結合物で動物を免疫し、当該動物から抗体を採取すれば良い。

【0028】

すなわち、まず、例えば、OPN関連ペプチド-サイログロブリン結合物等の結合物をリン酸ナトリウム緩衝液（以下、「PBS」という）に溶解し、これとフロイント完全アジュバントまたはフロイント不完全アジュバント、あるいはミョウバン等の補助剤とを混合したものを、免疫原として用いて、哺乳動物を免疫する。

【0029】

免疫される動物としては当該分野で常用されるものであればいずれも使用できるが、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ウマ等を挙げることができる。また、免疫の際の免疫原の投与法は、皮下注射、腹腔内注射、静脈内注射、筋肉内注射のいずれでもよいが、皮下注射または腹腔内注射が好ましい。免疫は、1回または適当な間隔で複数回、好ましくは1週間ないし5週間の間隔で複数回、行うことができる。

【0030】

次いで、常法に従い、免疫した動物から血液を採取して、血清を分離し、ポリクローナル抗体画分を精製することにより、OPN阻害抗体を得ることができる。

また、常法に従い、前記結合物で動物を免疫して得た免疫細胞と、ミエローマ細胞とを融合させてハイブリドーマを得、当該ハイブリドーマの培養物から抗体を採取することによってモノクローナル抗体としてOPN阻害抗体を得ることができる。

【0031】

また、上記したOPN阻害抗体は常法により上記抗体の定常領域を治療対象とするヒトの抗体と同じ定常領域を持つように遺伝子工学的に改変してキメラ抗体

(欧州特許公開公報 EP 0125023 参照) やヒト化抗体 (欧州特許公開公報 EP 0239400 または EP 045126、国際公開公報 WO 03/027151 参照) としてもよい。

【0032】

更に、このようにして得られた OPN 阻害抗体については、さらに抗原認識領域をプロテアーゼ等で切り出した Fv、Fab や F(ab')₂ のかたちで用いることもできる。

【0033】

かくして得られた OPN 阻害抗体を有効成分とすることで、本発明の肝障害治療薬とすることができる。本発明の肝障害治療薬の投与量としては、患者の症状の程度、年齢や使用する製剤の剤型あるいは抗体の結合力価等により異なるが、通常一日当たり 0.1～100 mg/kg 程度、好ましくは 0.5～80 mg 程度である。

【0034】

上記肝障害治療薬の剤型の例としては注射剤、点眼用剤などの非口経剤が挙げられ、これらには本発明の効果を損なわない範囲で、通常医薬組成物の製造に使用される他の任意成分を加えることができる。このような任意成分としては、例えば、吸着剤、保存剤、抗酸化剤、緩衝剤、キレート剤、着色剤、乳化剤、矯味・香剤、硬化剤、界面活性剤、懸濁化剤、甘味剤、滑沢剤、賦形剤、コーティング剤、流動化剤、光沢化剤、等張化剤等が挙げられる。

【0035】

【作用】

かくして得られる本発明の肝障害治療薬は、有効成分である OPN 阻害抗体が肝細胞の壊死を抑制することができ、その結果、ウイルス性肝炎や薬物性肝炎等の肝障害、特に自己免疫性肝炎等の急性重症肝障害に有効な治療薬となる。

【0036】

【実施例】

以下に、本発明の具体的な態様を実施例として示すが、本願は何らこれらに限定されない。

【0037】

実施例 1

OPN阻害抗体の製造:

下に示すような、ヒトOPNの内部配列(V153からS169)に対応する合成ペプチド(2K1ペプチド)を用意し、免疫化に使用した。

【0038】

2K1ペプチド: VDTYDGRGDSVVYGLRS

【0039】

2K1ペプチドは、 $\alpha v \beta 3$ と $\alpha 9 \beta 1$ インテグリンレセプターを認識するRGDとSVVYGL配列を有する。なお、この合成ペプチドは、何れも、オリ糖グリコシレーション部位を有さなかった。

【0040】

この2K1ペプチドを、サイログロブリンと結合し、これを用い常法に従ってマウスを免疫化した。免疫化されたマウスの脾単球細胞と融合パートナー、X63-Ag8-653をポリエチレングリコール仲介細胞融合に付し、文献(J. Immunol. 146:3721-3728)に述べた方法によりハイブリドーマを選択した。選択は、固定化されたGST/OPNaとCHO細胞から導いたOPN-aには反応するが、GSTには反応しないように見えるハイブリドーマを選ぶことにより行った。

【0041】

2K1ペプチドで免疫したマウスから、2K1と名付けたモノクローナル抗体を得た。なお、モノクローナル抗体2K1を産生するハイブリドーマをHuman Osteopontin hybridoma 2K1と名付けて2001年6月20日付で、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター(〒305-8566 日本国茨城県つくば市東1丁目1番地1中央第6)にFERMBP-7883として寄託した。

【0042】

試験例 1

OPNおよびそのトロンビン消化物とOPN阻害抗体の反応性:

上記で得られた2K1抗体のOPNおよびそのトロンビン消化物に対する結合能をウエスタンブロット法を用いて試験した。2K1抗体はOPN-a、OPN-b、OPN-cおよびOPN-aのトロンビン消化物であるNハーフOPNと反応することがわかった。更に、この2K1抗体は、大腸菌から生産した非グリコシル化フォームの組換えOPNと結合するばかりでなく、CHO細胞から生産されたグリコシル化フォームの組換えOPN (J. Cell. Biochem. 77: 487-498, 2002) とも反応した。

【0043】

実施例 2

肝炎モデルマウスへのOPN阻害抗体の投与:

肝炎におけるOPN阻害抗体の働きを明らかにするため、マウスにコンカナバリンA (以下、「ConA」という) を投与して人工的に作製した肝炎モデルマウスにOPN阻害抗体を投与し、その作用を確認した。

【0044】

なお、本実施例はマウスの系で行うため、ヒトOPNに対する2K1抗体をそのまま用いることができない。そこでヒトOPNのSVVYGLR配列に相当するマウスOPNのSLAYGLR配列と、RGD配列とを有する下記のマウスオステオポンチンの内部配列 (C+V138からR153) に対応する合成ペプチド (M5ペプチド) を用意し、実施例1と同様にしてM5抗体を作製し、これを用いた。

【0045】

M5ペプチド: CVDVPNGRGDSLAYGLR (配列番号3)

【0046】

一晩絶食させたBALB/cマウス (6週齢、雌) に、M5抗体をConA投与3時間前に400 μ g/匹で静脈内投与した。コントロール群にはウサギIgGを同容量投与した。次いで、ConAを300 μ g/匹で静脈内投与した。M5抗体投与2、6、12および24時間後に血清を採取しALT測定を行った。その結果を図1に示す。また、M5抗体投与24時間後に肝臓を採取し、HE染色を行った。その結果を図2に示す。HE染色の結果はNIH Imageで

定量解析し、肝炎組織の顕微鏡視野中（40倍）の壊死の細胞数の比率を算出した。その結果を図3に示した。

【0047】

肝炎組織の顕微鏡視野中の壊死の細胞数の比率（壊死率）は、M5抗体を投与した肝臓が10%程度であったのに対して、ウサギIgGを投与した肝臓は50%程度であった。一方、ALT値はM5抗体を投与した場合には1500程度であり、5000程度であったコントロールよりも低い値となった。この結果、M5抗体は肝炎による肝細胞の壊死を抑制することが判明した。

【0048】

上記の通り、マウスOPNに対するM5抗体が肝細胞の壊死を抑制したことから、ヒトOPNに対する2K1抗体についても、ヒトの肝炎による肝細胞の壊死を抑制しうることが判明した。

【0049】

【発明の効果】

本発明においてオステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分に対する抗体が肝細胞中において肝細胞の壊死を抑制することがわかった。

【0050】

従って、上記抗体を有効成分することで肝障害の治療が可能となる肝障害治療薬を得ることができる。

【0051】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.

G-in Techno Science

<120> Hepatopathy therapeutic agent

<130> 0310018

<140>

<141>

<160> 3

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:fragment
peptide

<400> 1

Arg Gly Asp Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

1

5

10

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:2kl peptide

<400> 2

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Arg Gly Asp Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

1

5

10

15

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:M5 peptide

<400> 3

Cys Val Asp Val Pro Asn Gly Arg Asp Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg

1

5

10

15

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、血清中の A L T 値を表す図面である。

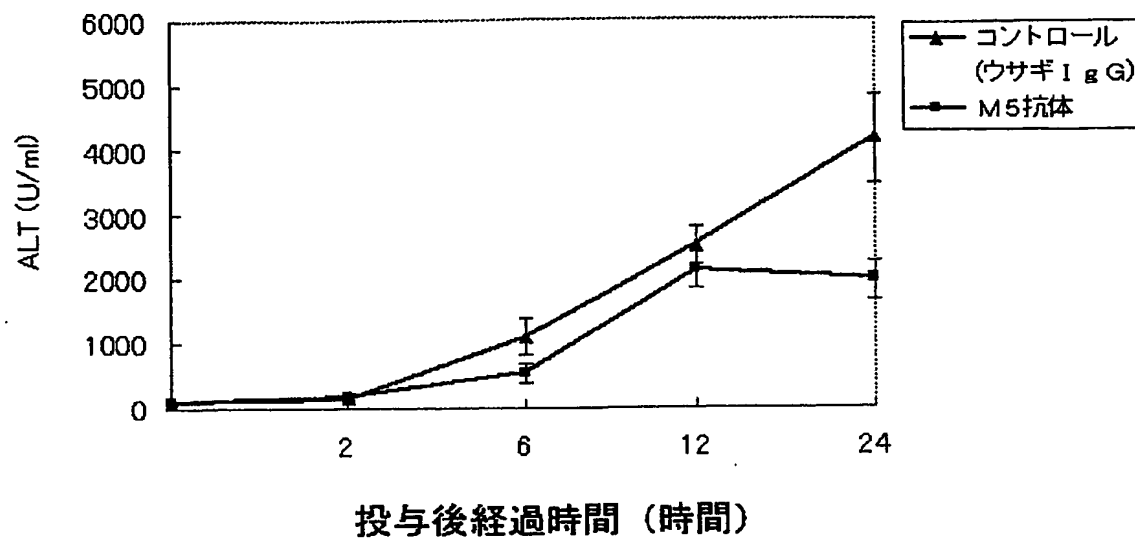
【図 2】 図 2 は、H E 染色した肝炎組織の写真である。

【図 3】 図 3 は、肝炎組織の顕微鏡視野中の壊死の細胞数の比率を示す図面である。

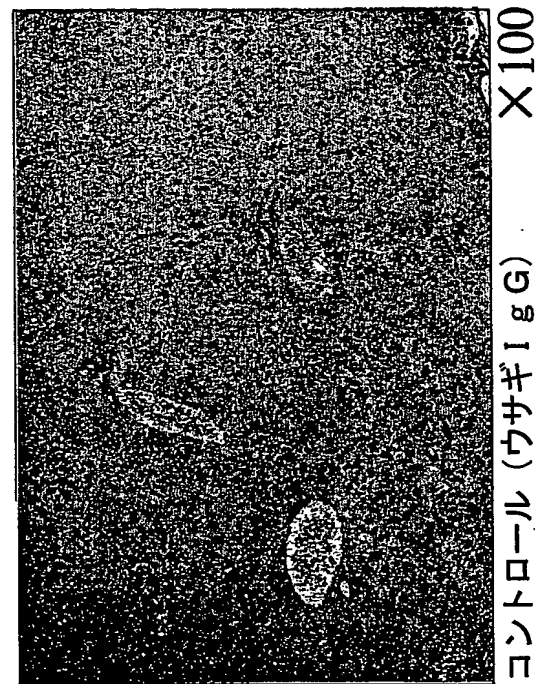
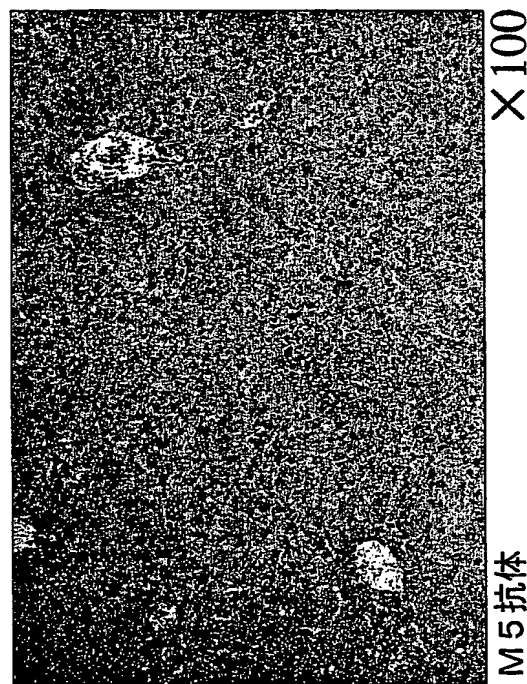
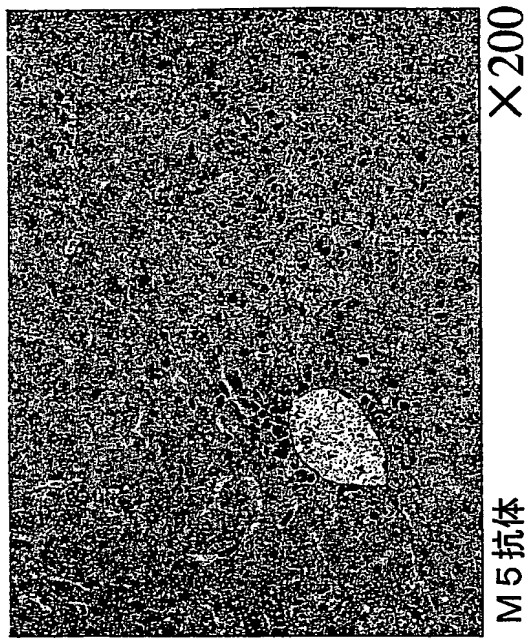
以 上

【書類名】 図面

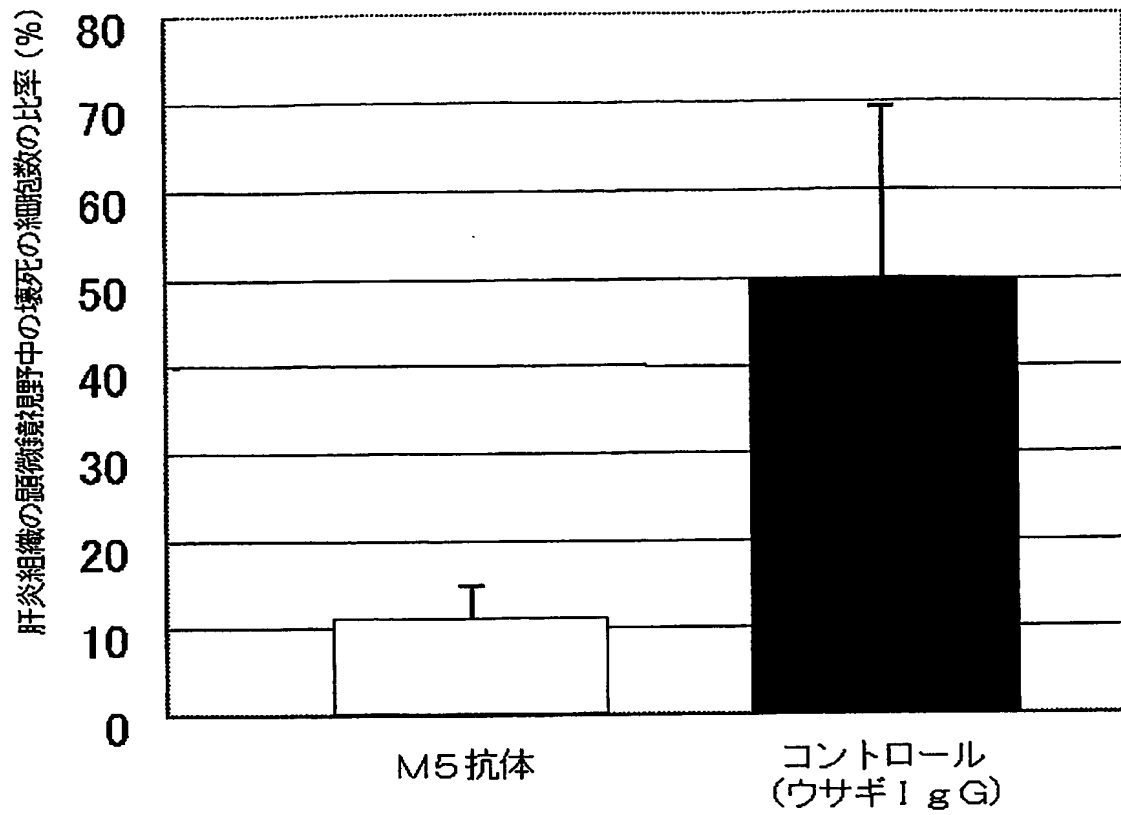
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 肝障害の有効な治療薬を提供すること。

【解決手段】 オステオポンチンまたはそのフラグメントペプチド部分に対する抗体を有効成分とすることを特徴とする肝障害治療薬。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 4 6 1 8 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 9 9 0 3 2 2 8 2]

1. 変更年月日

1 9 9 9 年 5 月 2 4 日

[変更理由]

新規登録

住 所

群馬県藤岡市中字東田 1 0 9 1 - 1

氏 名

株式会社 免疫生物研究所

特願 2 0 0 3 - 1 4 6 1 8 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 1 4 1 6 2 4 3]

1. 変更年月日 2 0 0 1 年 1 0 月 2 5 日
[変更理由] 新規登録
住 所 北海道札幌市北区北 1 5 条西 4 丁目 2 1 番地
氏 名 株式会社ジーンテクノサイエンス
2. 変更年月日 2 0 0 3 年 6 月 1 3 日
[変更理由] 住所変更
住 所 北海道札幌市北区北 1 5 条西 4 丁目 2 1 番地 7 3 3
氏 名 株式会社ジーンテクノサイエンス
3. 変更年月日 2 0 0 4 年 5 月 2 1 日
[変更理由] 住所変更
住 所 北海道札幌市豊平区月寒東 2 条 1 7 - 2 - 1
氏 名 株式会社ジーンテクノサイエンス